



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

①2 **Offenlegungsschrift**
①0 **DE 196 26 479 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁶:
A 61 K 9/08

②1 Aktenzeichen: 196 26 479.0
②2 Anmeldetag: 2. 7. 96
④3 Offenlegungstag: 8. 1. 98

DE 196 26 479 A 1

⑦1 Anmelder:
Schrage, Norbert, Dr.med., 52070 Aachen, DE

⑦2 Erfinder:
Erfinder wird später genannt werden

⑤4 Medikamentengrundlage für die lokale Anwendung am Auge

DE 196 26 479 A 1

Problemstellung: Die Hornhaut ist bezüglich ihrer Zusammensetzung bislang nicht vollständig charakterisiert. Insbesondere fehlten bis vor kurzem Daten über die Elektrolytzusammensetzung in den verschiedenen Schichten der Hornhaut. Diese Daten stehen mit einer neu entwickelten Methode jetzt zur Verfügung (Schrage et al. 1995). In der heutigen Lokalthherapie am Auge spielen vornehmlich pharmazeutische Überlegungen der Wirksamkeit, Haltbarkeit und Applizierbarkeit im Vordergrund der Überlegungen. In Patenten, wie z. B. Pt. Nr. 0437368 B1 und 0424 042 B1 (Merck Sharp Dohme), die neuartige Suspensionen in Polymerflüssigkeiten beschreiben, ist die Elektrolytzusammensetzung nicht berücksichtigt. Die Elektrolytzusammensetzung ist allenfalls isoosmolar und isoton zur Tränenflüssigkeit. Weitere Beispiele von Phosphatpuffer und Boratpuffer enthaltenden Augenlösungen werden in Pt. Nr. DE 35 07 024 C2 beschrieben. In eigenen Arbeiten zur mineralischen Zusammensetzung der Cornea konnten wir eine pathologische Zusammensetzung der Hornhaut nach Verätzung und lokaler Tropf- und Spültherapie am Auge beweisen. Diese Zusammensetzungsänderung ließ sich in systematischen Versuchen durch Zusätze verschiedener Elektrolyte zu den Spülmedien gezielt verändern. Da wir im Verlauf der Experimente Phosphat als unphysiologisches Element in der Hornhaut identifizieren konnten und vielfache Belege im Experiment und in der Anwendung am Patienten für Hornhautverkalkungen durch dauernd applizierten Phosphatpuffer finden konnten, lag die Überlegung, eine neue Hornhautisotone Lösung zu konzipieren, nahe.

Stand der Technik

In Lehrbüchern der Pharmazeutik wird das Thema Augentropfen bezüglich der Applikation und Herstellung von wirksamen Tropflösungen behandelt (Dolder, Skinner 1989). Insbesondere wurden Versuche zur Verträglichkeit von NaCl Lösungen von 0% bis 2% Lösungen durchgeführt und ein Verträglichkeitsbereich, der ohne brennen vertragen wird, von ca. 0,4% bis 1,4% Lösungen ermittelt. Weiterhin sind Dextrane als entquellende nichtdissoziierende Zusätze untersucht und ihre entquellenden Eigenschaften beschrieben worden. Insbesondere in der Organkultur für Hornhäute wird dieses Verfahren benutzt. Die Möglichkeit, eine Lösung zu puffern, wird nach Maßgabe des pK Wertes der zu applizierenden Substanzen vorgeschlagen. Insbesondere in der Applikation von Spüllösungen und Augenbädern nach Verätzungen wird Phosphatpuffer auf die Hornhaut appliziert (Isogutt (Winzer pharma) und TimOphthal (Chibret)). Beide Lösungen enthalten Na-K-phosphatpuffer in ca. 140 mmol/l Konzentration. Diese Pufferung ist wie wir aus den in Tab. 1 gezeigten Daten wissen, extrem unphysiologisch.

Elementgehalt der gesunden humanen mittleren Stromaschicht des Hornhautstromas

Element	Konzentration in mmol/kg Trockengewicht
Natrium	0.609 ± 0.13
Chlor	0.557 ± 0.115
Schwefel	0.257 ± 0.35
Kalium	0.058 ± 0.02
Phosphor	0.038 ± 0.01
Calcium	0.0709 ± 0.02
Hydratation	80.4% Wassergehalt

Problemlösung

Wegen der Problematik der Verkalkungen der Hornhaut nach Spülung- und Tropfapplikation mit phosphathaltigen Therapeutika und der Notwendigkeit einer in der Dauertherapie am Auge bestverträglichen Augentropflösung möchten wir hier eine besondere Corneaisotone Lösung als Trägersubstanz von Wirkstoffen niederlegen.

Diese Lösung soll isoton zu den in der Hornhaut des Menschen befindlichen Elektrolyten sein, die Hornhaut mäßig entquellen und einen physiologischen Wassergehalt der Hornhaut herstellen. Gleichzeitig soll diese Lösung mit einem Puffer versehen sein, der durch eine Säure-Basen-Reaktion eine ätzende Substanz im Bereich des Hornhaut pH Wertes abpuffert und neutralisiert.

Literatur

- DE 3507024 C2 Lösung zur Augenbehandlung; Erfinder Ogata Kazumi, Toyonaka Osaka, JP, Yamamoto Yujiro Suita Osaka JP; Ozaki, Yoshie, Kobe Hyogo JP. Veröffentlichungstag: 21.7.94
- 0 424 042 B1: Non solid ophthalmic composition and process for preparing the said composition. Rozier Annouk, 2.3.94
- 0437368: Fluid ophthalmic composition based on lipid microparticles containing at least one active principle: Rozier Annouk; 10.1.94
- Schrage N.F. Reim M. Burchard W.-G.; Untersuchungen an schwerstverätzten Corneae nach Langzeittherapie unter besonderer Beachtung von partikulären Rückständen aus Trauma und Therapie; Herausgeber Deutsche Gesellschaft für Elektronenmikroskopie; Bedo-Band 21; 1988; 465—72;
- Schrage N. F. Benz K. Beaujean P. Burchard W.-G. Reim M.; A Simple Empirical Calibration of Energy dispersive X-ray Analysis on the Cornea; Scanning microscopy, Vol. 7 Nr. 3, 1993, S. 881—888
- Ophthalmika, Pharmakologie, Biopharmazie und Gallek der Augenarzneimittel. Herausgeber: R. Dolder und F.S. Skinner, 4. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1990

Patentansprüche

1. Eine Corneaisotone Lösung, deren Elektrolytgehalt so eingestellt ist, daß die Hornhaut physiologische Elektrolytverhältnisse ausbildet.
2. Eine Lösung nach Anspruch 1, der polyvalente nichtdissoziierende Zucker oder Alkohole zuge-

setzt sind, die die Hornhaut des Auges entquellen und auf einen Wassergehalt von 70–80% einstellen kann.

3. Eine Lösung nach Anspruch 1 und/oder 2, der ein organischer Puffer zugesetzt ist, der im Bereich des physiologischen Gewebs-pH der Hornhaut puffert. 5

4. Eine Lösung die nach Anspruch 1–3 vorzugsweise Na^+ nicht ionisierten Phosphor, Cl^- , K^+ , SO_4^{--} und Ca^{++} enthält.

5. Eine Lösung nach Anspruch 1–3, die vorzugsweise Dextrane oder Hydroxyethylstärke, Polyvinylpyrrolidon oder andere polyvalente Zucker oder Alkohole zur Entquellung der Hornhaut enthält. 10

6. Eine Lösung nach Anspruch 1–3 und 5, die vorzugsweise 2–7% dieser polyvalenten Moleküle enthält. 15

7. Eine Lösung nach Anspruch 1–3 die vorzugsweise organische Puffer der Art Maleat, Citrat, Acetat, HEPES, TRIS, MES, ADA, ACES, MOPS, TRIZMA enthält. (Abkürzungen gemäß Sigma Chemical Company, St. Louis, Mo, 1996). 20

8. Eine Lösung nach Anspruch 1–3 und 7, die vorzugsweise im pH Bereich von 6,1 bis 7,4 eingestellt werden kann.

9. Eine Lösung nach Anspruch 1–3, die vorzugsweise 110–125 mmol/l Na^+ (119), 104–125 mmol/l Cl (109), 40–60 mmol/l S (49,9), 7,25 mmol nicht ionisiertes Phosphat (z. B. ATP), 0–4 (2,35) mmol/l Ca, 2–20 (14) mmol/l K und 0–5 (2,35) mmol/l Mg enthält. 25 30

10. Eine Lösung nach Ansprüchen 1–3, die vorzugsweise Aminosäuren einzeln oder als Gemische zur Pufferung enthält.

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)